

HELMİNTLERE KARŞI KULLANILAN YENİ İLAÇLAR

Metin KORKMAZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İZMİR
metin.korkmaz@ege.edu.tr

ÖZET

Her yıl milyonlarca insanı etkileyen paraziter hastalıklara yönelik yeni ve etkili tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulur. Genelde tek doz antiparazitik ilaçlarla barsaklarda yerleşen helmint infeksiyonları başarıyla tedavi edilirken, dokuda yerleşen helmint infeksiyonlarının tedavisinde güçlüklerle karşılaşılır.

Anahtar sözcükler: helmintler, tedavi, yeni ilaçlar

SUMMARY

Novel Drugs for the Treatment of Helminthic Infections

New and more efficient treatment options are needed for the treatment and control parasitic diseases which affect millions of people each year. Generally single dose of antiparasitic drugs treat intestinal helminth infections successfully, while treatment of tissue helminth infection still remains difficult.

Keywords: helminth, novel drugs, treatment

Biyolojik olarak birbirinden oldukça farklı olan helmintler, farklı sinir sistemi ve organları ile kompleks çok hücreli organizmalardır. Bu ökaryotların yaşam döngüleri, yapıları, gelişmeleri, fizyolojileri ve konaklarında yerleştikleri dokuların farklı olması, kemoterapiye olan duyarlılıklarında ve oluşturdukları infeksiyonların tedavisinde farklılıklara neden olur⁽¹⁷⁾.

Antihelmintik ilaçlar yerel veya sistemik etkiyle, gastrointestinal sistemde veya dokularda yerleşmiş olan erişkin ve gelişmekte olan helmintlerin uzaklaştırılmasını sağlar. Özellikle veteriner kullanım için geliştirilen antihelmintikler sayesinde, hekimler insanlarda helmintler tarafından oluşturulan infeksiyonların tedavi ve kontrolünde etkili ve geniş spektrumlu ilaçları kullanabilme olanaklarına sahip olabilmektedir. Barsaklarda yerleşen helmintlere karşı kullanılan ilaçlar genelde etkilidir ve bu hastalıkların büyük bir çoğunluğu tek gün veya dozda tedavi edilebilmektedir. Ancak, echinococcosis, toxocarriasis, trichinosis, cysticercosis ve filariasis gibi dokularda yerleşen helmintlere bağlı sistemik infeksiyonlar, günümüzdeki ilaçlar ile kısmen tedavi edilebilmekte, ilaç tedavisine ek olarak,

bazı olgularda cerrahi veya diğer girişimler gerekebilmektedir^(17,18).

Günümüzde helmintlerin etken olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçların büyük bir çoğunluğu eskiden geliştirilmiş ilaçlardır. Bu paraziter hastalıkların temelde geri kalmış ülkelerin temel sağlık sorunlarından biri olması, ticari açıdan yeni ilaçların keşfini veya geliştirilmesini engellemiş olabilir. 1977-1999 yılları arasında 1300'den fazla yeni ilaç geliştirildiği ve bunlardan sadece 13'ünün tropikal hastalıklara yönelik olduğu belirtilmektedir⁽²²⁾. Bununla birlikte eldeki kısıtlı sayıdaki antiparazitik ilaçların daha etkili bir şekilde emilimi ve kullanımına yönelik çalışmalara sık rastlanmakta, protozoonların tedavisinde kullanılan bazı ilaçların helmintlere karşı da kullanıldığı görülmektedir.

İntestinal nematod hastalıkları

Boyları bir kaç mm'den bir metreye kadar değişebilen nematodlar uzun, silindirik ve segmentsiz ip şeklinde parazitlerdir. Yaşam döngüleri diğer helmintlere göre daha basittir. İnsanlar nematod infeksiyonlarını genelde asemptomata-

tik geçirilir. Ancak, özellikle çocuklarda olmak üzere, çok sayıda alındıklarında anemi, malnütrüsyon, fiziksel ve zihinsel gelişimde azalmaya neden olurlar⁽¹⁴⁾.

Kıl kurdu olarak da bilinen, *Enterobius vermicularis* tüm Dünyada olduğu gibi Türkiye’de de okul çağı çocuklarında en sık görülen helmint infeksiyonu etkenlerindedir⁽⁶⁾. Tedavisinde kullanılan tek doz mebendazol, albendazol veya pirantel pamoat oldukça etkilidir. Bu nedenle ilaçlar arasındaki seçimde kolay bulunabilme ve fiyat göz önüne alınabilir. Tedavide Türkiye’de bulunmayan ivermektin de hastalığın tedavisinde etkili bulunmuştur⁽¹⁷⁾.

Görülme sıklığı bölgelerimize göre % 7-80 oranında değişen *Ascaris lumbricoides*’e bağlı infeksiyonların⁽¹⁷⁾ tedavisinde en sık mebendazol veya albendazol tercih edilir. Ascariasis tedavisinde kullanılan ilaçların tümünde % 100’e yakın bir etkinlikte tedavi sağlanabilir. Geniş spektrumlu bir antiparaziter ilaç olarak tanımlanan nitazoksanidin de *Ascaris* ve diğer nematodlara karşı etkili olduğu bildirilmektedir⁽¹⁵⁾.

Trichuris trichiura’ya bağlı infeksiyonların tedavisinde mebendazol ve albendazol en güvenli ve en etkili ilaçlar olarak değerlendirilir. Tedavide alternatif olarak ivermektin veya nitazoksanid kullanılabilir^(12,15). Peru’da yapılan bir araştırmada nitazoksanidin trichuriasis tedavisinde albendazole oranla daha etkili olduğu bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. İvermektin tedavide uzun dönemde etkili olmadığı bildirilmekle birlikte, albendazol ile birlikte verildiğinde sinerjistik etki gösterdiği, tek başına ivermektin ve albendazolün kullanımına göre daha etkili bulunmuş ve kitlesel tedavi programları için önerilmiştir⁽¹²⁾.

Strongyloides stercoralis özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda, otinfeksiyon ile aşırı derecede çoğalarak ölüme neden olabilecek bir parazittir. Diğer nematodlar ile karşılaştırıldığında antihelmintik tedaviye daha direnç gösterir. Günümüzde strongyloidiasis tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç olarak, *Streptomyces avermectinius*’un fermentasyon ürünlerinden elde edilen ve avermektinler olarak bilinen bu geniş spektrumlu makrosiklik laktonlardan türetilen

ivermektin önerilir^(4,5). İvermektin günlük 200 mg/kg dozunda, bir veya iki gün kullanıldığında, eradikasyonu zor bir infeksiyon olan kronik intestinal strongyloidiasis’de oldukça etkilidir. Tiyabendazol ile karşılaştırıldığında benzer etkinlik gösteren ivermektin daha iyi tolere edilmiştir⁽⁹⁾. Albendazol ile karşılaştırıldığında ise albendazolden yaklaşık iki kat (% 45’e karşılık % 83) daha etkili bulunmuştur⁽¹⁹⁾.

Doku nematod hastalıkları

Visceral larva migrans (VLM), kesin konağı insan olmayan ve insanda yaşam döngülerini tamamlama yeteneği olmayan nematod larvalarının, insanda çeşitli dokularda yerleşerek veya göç ederek oluşturdukları bir infeksiyondur. Larvalar göze yerleştiğinde infeksiyon oküler larva migrans (OLM) olarak adlandırılır. En önemli etken bir köpek askaridi olan *Toxocara canis* olduğu için toxocariasis ve VLM genelde eş anlamda kullanılır. Diğer benzimidazol türevleri benzer etkinlik göstermekle birlikte, toxocariasis tedavisinde en sık kullanılan ilaç albendazol olmuştur^(2,17). İvermektin insanlarda çeşitli helmintik hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılmakla birlikte, toxocariasis tedavisindeki etkinliği kontrollü çalışmalar ile araştırılmamıştır.

Günümüzde *T.canis* larvalarının insanda oluşturduğu infeksiyonların tedavisine yönelik etkili bir ilaca gerek duyulmaktadır. Albendazolün biyoyararlanımı arttırmaya yönelik mikrokapsül biçimleri geliştirilmeye çalışılmış ve taşıyıcı olarak kitosan kullanılan albendazol-kitosan mikropartiküllerinin farelerde oluşturulan toxocariasis modelinde albendazole göre daha etkili olduğu belirtilmiştir⁽¹⁾.

İzole edilen 17 adet β -carboline alkaloidi in vitro ve in vivo ortamlarda araştırılığında, in vitro ortamda oldukça etkili olan ve tedavi için aday olabilecek bir bileşiğin, fare modelinde larva sayısı ve hareketlerine karşı etkili olmadığı bildirilmiştir⁽²⁵⁾.

Kedi veya köpek çengelli solucanlarına bağlı insanlarda gelişen kutanöz larva migrans tedavisinde en sık topikal thiabendazol kullanılır⁽²⁾. Bununla birlikte ivermektin, iyi tolere edilmesi ve oral yoldan 12 mg tek doz kullanımda oldukça etkili olması nedeniyle tedavide önce-

likle tercih edilebilir. Tek doz ivermektin kutanöz larva migrans hastalarının tedavisinde % 100 etkili bulunmuştur⁽³⁾.

Wuchereria bancrofti ve *Brugia malayi* insanlarda lenfatik filariasisin en önemli etkenleridir. Tropikal ve subtropikal bölgelerde yaşayan, yaklaşık 250 milyon insanın infekte olduğu tahmin edilir⁽⁶⁾. Günümüzde lenfatik filariasis tedavisi ve kontrolünde dietilkarbamazin, ivermektin ve albendazol olmak üzere üç ilaç kullanılır. Albendazol, ilk seçilecek ilaç sınıfında olmakla birlikte, dietilkarbamazin veya ivermektin ile birlikte verildiğinde daha iyi sonuçlar elde edilir⁽²⁰⁾. Dünya Sağlık Örgütü bir çok ülkede tedavide dietilkarbamazin ve albendazolün birlikte kullanılmasını önerir. İvermektin tek doz kullanım ve tedavi sonrası reaksiyonların daha az olması nedeniyle lenfatik filariasis tedavisinde ilk seçenek olarak düşünülebilir. Hastalığın kontrol altına alınması amacıyla kitlesel tedavide kullanılan bu ilaç son yıllarda lenfatik filariasisin kitlesel tedavisinde albendazol ile birlikte kullanılmaktadır⁽²⁹⁾. Günümüzde deri altı nodülleri, deride kalınlaşma, kaşıntı ve körlükle karakterize "nehir körlüğü" hastalığı etkeni *Onchocerca volvulus* tarafından oluşturulan infeksiyonların tedavisinde öncelikli olarak ivermektin kullanılır⁽¹⁷⁾.

Sestod hastalıkları

Echinococcosis temel olarak *Echinococcus granulosus* veya *E.multilocularis* larvalarının çeşitli memelilerde oluşturduğu, Türkiye'de ve tüm dünyada yaygın görülen bir hastalıktır. Cerrahi rezeksiyon *E.granulosus*'un etken olduğu kistik echinococcosis tedavisinde oldukça başarılı olmakla birlikte, *E.multilocularis*'in etken olduğu alveolar echinococcosis hastalarının yaklaşık üçte birinde başarılı olabilmektedir⁽¹⁸⁾. Kistik echinococcosis'te kistin cerrahi ile total çıkarılması, kistin tekrar oluşumu, infeksiyonun yayılımı ya da anafilaksiye yol açan kist sıvısının çevreye saçılması ve operatif morbidite riskleri taşımaktadır. Cerrahi sırasında ya kist rüptürü ya da kist içeriğinin saçılması nedeniyle oluşan parazit yayılımı, benzimidazolün günümüzdeki kullanımına yol açmıştır⁽¹⁰⁾. Cerrahi, hastalığın insanlardaki tedavisinde günümüzde de kökten tedavide öncelikli tercih

edilecek yöntem olarak değerlendirilmekle birlikte, medikal tedavi tek başına veya yardımcı tedavi olarak kullanılmaya başlanmış ve görüntüleme yöntemleri eşliğinde minimal invaziv tedavi PAIR (puncture, aspiration, injection, re-aspiration) daha fazla kabul görmeye başlamıştır^(7,31).

Parazitin serbest β -tubuline bağlanarak tubulin polimerizasyonunu ve mikrotubulbağımlı glukoz alımını inhibe eden benzimidazolün geliştirilmesi sonrası bu sınıfta tedavide denenen ilaçlar içindeki albendazol ile tedavide daha yüksek başarı oranları (% 21-30) bildirilmiş ve echinococcosis'in medikal tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç olarak önerilmiştir^(7,11). Benzimidazol sınıfındaki ilaçların emilimindeki güçlüğün yanısıra, metabolitlerin de genellikle inaktif olması bu dezavantajların en önemli nedenlerindedir. Bu nedenle emilimi benzer şekilde güç olmakla birlikte, metabolitleri aktif olan albendazolün geliştirilmesi tedavide köşe taşlarından birini oluşturmaktadır^(7,31).

Albendazolün suda çözünürlüğü az olduğu için oral yoldan kullanıldığında emilimi düşük ve değişkendir. Karaciğerde metabolize edilerek aktif formu olan sülfoksit metaboliti oluşturulur. Yağlı yiyecekler ile birlikte verildiğinde yararlılığı artar⁽⁷⁾. Albendazolün etkisini arttırmak için ilacın çeşitli sebze yağlarıyla emülsiyonu geliştirilmiş, % 30 soya yağı emülsiyonu (AbzE), deneysel fare echinococcosis'inde albendazole göre biyoyararlanımı daha üstün bulunmuştur⁽²⁶⁾. *E.granulosus* ile infekte fareler AbzE ile tedavi edilmiş ve yalnız albendazol ile tedavi edilen farelere göre daha iyi tedavi yanıtlarının alındığı gözlenmiştir. Eşit dozlarda (12.5 mg/kg tek doz) albendazol tablet ve AbzE verilen kistik echinococcosis hastalarında yapılan bir çalışmada, AbzE'nin biyoyararlanımının albendazol tablete göre daha fazla olduğu belirtilmiştir⁽²¹⁾.

Termofilik bir mantar olan *Rhizomucor pusillus* albendazolün biyotransformasyonu üzerine etkisi araştırıldığında, bu mantarın albendazolü aktif metaboliti olan albendazol sülfoksite dönüştürdüğü bildirilmiştir. Mantarın bu aktif metabolite dönüştürme yeteneği, gastrointestinal sistemden emilimi güç olan ilacın

parenteral yoldan kullanımına olanak sağlayabilir⁽²³⁾.

Kistik echinococcosis tedavisinde albendazol ve prazikuantel birlikteliğinin, tek başına albendazol verilenlere göre daha etkili olduğu bildirilmektedir⁽¹³⁾. Prazikuantel tek başına verildiğinde kistik hastalıkta etkili değilken, albendazol ile birlikte verildiğinde sinerji oluşturduğu belirtilmektedir. Birlikte tedavi rüptüre orbital kistli bir hastada tekrarlayan hastalığı önlemede oldukça etkili bulunmuştur.

Veteriner antihelmintik ilaç olarak geliştirilen nitazoksanid ve çeşitli intestinal parazitler ve enterik bakterilere karşı insan ve hayvanlarda geniş spektrumlu bir ilaç olduğu, *E.multilocularis* metasesodlarına karşı in vitro ve in vivo ortamlarda yapılan çalışmalarda nitazoksanidin etkili olduğu bildirilmiştir⁽²⁷⁾. Albendazol ile birlikte *E.multilocularis* metasesodları ile intraperitoneal infekte edilmiş farelere verildiğinde, tek başına albendazol tedavisine göre üstün bulunmuştur⁽²⁸⁾. İlacın *E.granulosus* protoskoleks ve metasesodlarına karşı in vitro etkili olduğu bildirilmiştir⁽³⁰⁾.

Alveolar echinococcosis'te ölen parazitlerden salınan fosfoglukoz izomeraz ölçümüne dayanan araştırma yönteminde, dikatyonik bileşikler ve meflokin enantiyomerlerinin in vitro ortamda metasesodlar üzerindeki etkileri araştırılmış, bunlardan bir diguanidino bileşiğinin umut verici olduğu bildirilmiştir⁽²⁷⁾.

Çiğ et tüketiminin yaygın olduğu yerlerde sık görülen *Taenia saginata* zorunlu insan paraziti, erişkinleri başka bir canlıda görülmez. Geniş spektrumlu ve oldukça etkili bir ilaç olan prazikuantel *T.saginata* infeksiyonunda ilk tercih edilecek ilaç olmakla birlikte, ucuz ve kolay ulaşılabilir olduğundan niklozamid daha sık kullanılır. İnsanda parazitlenebilen en küçük şerit olan *Hymenolepis nana* (cüce tenya) tarafından oluşturulan infeksiyonların tedavisinde de niklozamid veya prazikuantel oldukça etkilidir⁽¹⁸⁾.

Trematod hastalıkları

Trematodlar insanda barsak, safra yolları, karaciğer, akciğer veya damarlarda parazitlenebilir ve oluşturdukları infeksiyonlar sestod ve nematod infeksiyonlarına göre çoğunlukla daha

ciddidir⁽¹⁸⁾.

Fasciolasis, karaciğer kelebeği olarak da bilinen *Fasciola hepatica* tarafından oluşturulan bir hastalıktır. Hastalığın tedavisinde veteriner hekimlikte kullanılan triklabendazol insan infeksiyonlarında da başarıyla kullanılmaktadır. Türkiye'de bulunmayan insanlara yönelik ilaç günde tek doz 10-12 mg/kg, ya da 12 saat arayla günde 2 doz, yemeklerle birlikte alınır. Son yıllarda her dozu 12 mg/kg olacak şekilde gınaşırı iki doz kullanılmaya başlanmıştır⁽¹⁸⁾. Yeni bir antiparaziter ilaç olan nitazoksanid, büyüklerde 1000 mg/gün 7 gün veya gınaşırı iki doz şeklinde, çocuklarda 400 mg/gün aynı şekil ve sürelerde uygulanmaktadır^(16,18).

Tropikal hastalıklar içindeki en önemli hastalıklardan biri olan schistosomiasis'te, insan için *Schistosoma haematobium*, *S.japonicum* ve *S.mansoni* olmak üzere, üç tür önemlidir. Tüm dünyada 200-300 milyon kişinin infekte olduğu tahmin edilir⁽⁶⁾. Günümüzde insanlarda infeksiyon oluşturan tüm *Schistosoma* türlerinin tedavisinde prazikuantel tercih edilir. Karaciğer (fascioliasis dışında), akciğer ve dokularda yerleşen diğer trematod infeksiyonlarının tedavisinde prazikuantel günde 3 kez, 25 mg/kg dozunda (75 mg/kg/gün), 1-2 gün kullanılır⁽¹⁸⁾. Türkiye'de bulunmayan insanlara yönelik ticari preparatı genelde iyi tolere edilir. İlaça karşı direnç gelişimini düşündüren bulgular nedeniyle tedavide yeni ilaçlara gerek duyulur. Bu amaçla yeni prazikuantel analogları sentezlenmekte ve tedavide denenmektedir⁽²⁴⁾.

Çin'de geleneksel olarak ateşli hastalıkların tedavisinde yüzyıllardır kullanılmakta olan artemisin, sıtma parazitin genç ve sonraki formlarının gelişmesini engellediği, bu nedenle klinik etkisinin klasik sıtma ilaçlarına göre çok daha hızlı olduğu iyi bilinmektedir. Artemisin hızlı etkisine ek olarak, diğer tüm antimalarial ilaçlara karşı dirençli olan parazitlere de etkilidir. Temel olarak etkili bir antimalaryal ilaç olan artemisininin ve artesunat gibi yarı-yapay türevleri *S.japonicum*, *S.mansoni*, *F.hepatica* ve *Clonorchis sinensis* ve heterophyid infeksiyonlarında etkili olduğu bildirilmektedir. Günümüzde kullanılan ilaçlarla tedavide başarılı olduğunda veya

direnç geliştirdiği durumlarda bu sıtma ilacı trematodların alternatif tedavisinde iyi bir seçenek olabilir⁽⁸⁾.

KAYNAKLAR

1. Barrera MG, Leonardi D, Bolmaro RE et al. In vivo evaluation of albendazole microspheres for the treatment of *Toxocara canis* larva migrans, *Eur J Pharm Biopharm* 2010;75(3):451-4.
2. Caumes E. Treatment of cutaneous larva migrans and *Toxocara* infection, *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17(2):213-6.
3. Caumes E, Carriere J, Datry A, Gaxotte P, Danis M, Gentilini M. A randomized trial of ivermectin versus albendazole for the treatment of cutaneous larva migrans, *Am J Trop Med Hyg* 1993;49(5):641-4.
4. Concha R. Intestinal strongyloidiasis: recognition, management, and determinants of outcome, *J Clin Gastroenterol* 2005;39(3):203-11.
5. Croft SL. The current status of antiparasite chemotherapy, *Parasitology* 1997;114(Suppl 1):S3-15.
6. Crompton DWT. How much human helminthiasis is there in the world? *J Parasitol* 1999;85(3):397-403.
7. El-On J. Benzimidazol treatment of cystic echinococcosis, *Acta Trop* 2003;85(2):243-52.
8. Fathy FM. Anthelmintic effect of artesunate in experimental heterophyid infection, *J Egypt Soc Parasitol* 2011;41(2):469-83.
9. Gann PH, Neva FA, Gam AA. A randomized trial of single and two-dose ivermectin versus thiabendazole for treatment of strongyloidiasis, *J Infect Dis* 1994;169(5):1076-9.
10. Gollackner B, Langle F, Auer H et al. Radical surgical therapy of abdominal cystic hydatid disease: factors of recurrences, *World J Surg* 2000;24(6):717-21.
11. Horton RJ. Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis: 12 years of experience, *Acta Trop* 1997;64(1-2):79-93.
12. Ismail MM, Jayakody RL. Efficacy of albendazole and its combinations with ivermectin or diethylcarbamazine (DEC) in the treatment of *Trichuris trichiura* infections in Sri Lanka, *Ann Trop Med Parasitol* 1999;93(5):501-4.
13. Jimenez-Mejias ME, Alarcon-Cruz JC, Marquez-Rivas FJ, Palomino-Nicas J, Montero, JM, Pachon J. Orbital hydatid cyst: treatment and prevention of recurrences with albendazole plus praziquantel, *J Infect* 2000;41(1):105-7.
14. Jong E. Intestinal parasites, *Prim Care Clin Office Pract* 2002;29(4):857-77.
15. Juan JO, Lopez Chegne N, Gargala G, Favennec L. Comparative clinical studies of nitazoxanide, albendazole and praziquantel in the treatment of ascariasis, trichuriasis and hymenolepiasis in children from Peru, *Trans R Soc Trop Med* 2002;96(2):193-6.
16. Kabil MS, El Ashry E, Ashraf NK. An open-label clinical of nitazoxanide in the treatment of human fascioliasis, *Curr Therap Res* 2000;61(6):339-45.
17. Korkmaz M, Yıldız Zeyrek F, Ok ÜZ, Kuman A. Antihelmintik tedavi (I) nematod hastalıklarında tedavi, "Akisü Ç, Korkmaz M (eds). *Tıbbi Parazitolojide Tedavi*, 1. baskı" kitabında s. 271-304, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No:20, İzmir (2005).
18. Korkmaz M, Yıldız Zeyrek F, Ok ÜZ, Kuman A. Antihelmintik tedavi (II) sestod ve trematod hastalıklarında tedavi, "Akisü Ç, Korkmaz M (eds): *Tıbbi Parazitolojide Tedavi*, 1. baskı" kitabında s.305-28 Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No:20, İzmir (2005).
19. Marti H, Haji HJ, Savioli L et al. A comparative trial of a single-dose ivermectin versus three days of albendazole for treatment of *Strongyloides stercoralis* and other soil-transmitted helminth infections in children, *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55(5):477-81.
20. Melrose WD. Chemotherapy for lymphatic filariasis: progress but not perfection, *Expert Rev Anti-Infect Ther* 2003;1(4):571-7.
21. Mingjie W, Shuhua X, Junjie C et al. Albendazole-soybean oil emulsion for the treatment of human cystic echinococcosis: Evaluation of bioavailability and bioequivalence, *Acta Trop* 2002;83(2):177-81.
22. Pink R, Hudson A, Mouriès MA, Bendig M. Opportunities and challenges in antiparasitic drug discovery, *Nat Rev Drug Discov* 2005;4(9):727-40.
23. Prasad GS, Girisham S, Reddy SM. Potential of thermophilic fungus *Rhizomucor pusillus* NRRL 28626 in biotransformation of antihelmintic drug albendazole, *Appl Biochem Biotechnol* 2011;165(5-6):1120-8.
24. Sadhu PS, Kumar SN, Chandrasekharam M, Piccattocchia L, Cioli D, Rao VJ. Synthesis of new praziquantel analogues: Potential candidates for the treatment of schistosomiasis, *Bioorg Med Chem Lett* 2012;22(2):1103-6.
25. Satou T, Horiuchi A, Akao N, Koike K, Fujita K, Nikaido T. *Toxocara canis*: search for a potential drug amongst beta-carboline alkaloids-in vitro and mouse studies, *Exp Parasitol* 2005;110(2):134-

- 9.
26. Shuhua X, Jiqing Y, Mingjie W et al. Augmented bioavailability and cysticidal activity of albendazole reformulated in soybean emulsion in mice infected with *Echinococcus granulosus* or *Echinococcus multilocularis*, *Acta Trop* 2002; 82(1):77-84.
27. Stadelmann B, Küster T, Scholl S et al. In vitro efficacy of dicationic compounds and mefloquine enantiomers against *Echinococcus multilocularis* metacestodes, *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(10):4866-72.
28. Stettler M, Rossignol JF, Fink R et al. Secondary and primary murine alveolar echinococcosis: combined albendazole/nitazoxanide chemotherapy exhibits profound anti-parasitic activity, *Int J Parasitol* 2004;34(5):615-24.
29. Tracy JW, Webster LT Jr. Drugs used in the chemotherapy of helminthiasis, "Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (eds). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics" kitabinda s.1121-40, McGraw Hill Company, International ed. (2001).
30. Walker M, Rossignol JF, Torgerson P, Hemphill A. In vitro effects of nitazoxanide on *Echinococcus granulosus* protoscoleces and metacestodes, *J Antimicrob Chemother* 2004;54(3):609-16.
31. WHO-Informal Working Group on Echinococcosis. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans, *Bull World Health Organ* 1996;74(3):231-42.